神经肽 Y 的促摄食作用及其调控机制

王国文[1] 邵宝平[2] 丁艳平[1*]

(1.西北师范大学生命科学学院，兰州 730070；2.兰州大学生命科学学院动物学与发育生物学研究所，兰州 730000)

摘 要：神经肽 Y（NPY）是一种广泛存在于中枢和外周并维持内环境稳态的神经递质，其在机体摄食调控中起着主要作用。NPY 神经元主要位于下丘脑弓状核(ARC)，由其发出的纤维投射到达下丘脑室旁核(PVN)、腹内侧核(VMN)、外侧区(LHA)、背内侧核(DMN)等核团，通过 NPY 神经纤维与对应的受体形成突触，从而发挥促摄食调控作用。NPY 受体是 Gi/Go-蛋白偶联受体，有 Y1~Y8 8 个亚型受体，其中 Y1 受体在下丘脑能量代谢调控中发挥着主导作用。本文对 NPY 的结构以及 ARC、PVN、VMN、LHA、DMN 核团中 NYP 相关的摄食调控作用及其分子机制进行了阐述，旨在为相关研究提供基础资料。

关键词：神经肽 Y；Y 受体；摄食；核团

中图分类号：S811.3 文献标识码： 文章编号：

神经肽 Y(neuropeptide Y，NPY)是一种广泛分布于中枢及周围神经系统的神经递质。中枢神经系统中，在下丘脑、大脑皮质、海马、纹状体、嗅球及中脑中均有分布。在周围神经系统中，NPY 分布在交感神经、肾上腺神经纤维以及肾上腺嗜铬细胞，此外在支配肺、尿道、脾脏、血管以及生殖器官的神经纤维中也表达 *NPY*[1]。NPY 最早是由 Tatemoto 在 1982 年从猪脑中分离出来，之后 Stanley 等[2]发现它与摄食调控相关，将 NPY 注入下丘脑室旁核(PVN)中可以增加食物的摄入。此后进一步的试验证明在脑室中注入 NPY 可以剂量依赖性的增加食物的摄入并且降低能量消耗，长期注射 NPY 会引发摄食量的增大而进一步导致肥胖的产生。在反刍动物中也有类似的研究报道，Miner 等[3]报道，在饱食绵羊的侧脑室中注射 2.35 nmol 的 NPY，30 min 内摄食增加 154%，同时可以增加瘦素的表达并且降低生长激素的水平，表明 NPY 对哺乳动物脂肪的生成以及生长发育具有一定的作

收稿日期：2014-09-01

基金项目：国家自然科学基金项目（青年基金 31000190，地区基金 31060141）

作者简介：王国文（1988—），男，青海乐都人，硕士研究生，从事高原动物营养代谢研究。E-mail: jimmy123wgw@163.com

*通信作者：丁艳平，副教授，硕士生导师，E-mail: dingyp05@163.com

用。此外，禁食试验研究发现，禁食 72 h 后 NPY 前体增加了 2.6 倍，细胞定位发现在下丘脑弓状核(ARC)内 *NPY* 前体 mRNA 含量增加[4]。食源性肥胖大鼠模型、瘦素缺乏等肥胖模型的 *NPY* 表达水平均升高。而脂肪分泌的厌食因子瘦素可以降低 NPY 诱导的摄食。由此，我们可以看出 NPY 与能量的摄入紧密相关。下丘脑参与摄食行为、温度调节、睡眠与觉醒等多种生理活动调节，而与摄食行为相关的研究在 1930 年就开始了。下丘脑 ARC 是 NPY 的主要来源，它将外周营养相关的信号整合后进一步调节摄食行为。本文主要对 NPY 的结构以及下丘脑 ARC、PVN、腹内侧核(VMN)、背内侧核(DMN)、外侧区(LHA)中 NPY 的摄食调控作用及机制分别进行阐述。

1　NPY 组成及结构

NPY 是由 36 个氨基酸组成的活性单链多肽，富含酪氨酸，C 末端具有 α-酰胺结构，具有多种生物活性[5]。它与胰多肽家族另外 2 个多肽：胰多肽（pancreatic polypeptide，PP）和酪酪肽（peptide YY，PYY）具有较高的同源性，都拥有发夹样三维结构，也可以叫 PP 折叠。此结构使分子的两端靠拢以利于与受体结合。对人、猩猩、牛、狗、大鼠、鸡、青蛙、斑马鱼等 9 个不同物种的 *NPY* 全基因序列分析发现，*NPY* 基因具有高度的进化保守性。在核苷酸水平上，人与斑马鱼的同源性最低，同源性仅为 75%，而在氨基酸水平上保守性为 89%[6]。NPY 进化的高度保守性表明它在有机体正常生理功能的维持中发挥着重要的作用。

2　NPY 促摄食作用及其机制

NPY 广泛分布于中枢及外周神经组织中，在参与运动、学习与记忆、焦虑、癫痫、昼夜节律以及血管功能等具有重要生理功能。下丘脑 NPY 主要来源于 ARC 中的 NPY 神经元，该神经元也共表达促摄食的刺鼠基因相关蛋白(agouti gene-related protein，*AgRP*)神经肽。ARC 通过 NPY 神经元将其整合后的信息投射到下丘脑其他不同核团的神经元中，包括 PVN、VMN、LHA 及 DMN，进一步在促摄食调控中发挥作用[7]。

2.1　ARC 对摄食的调控

ARC 位于第三脑室底部，与室周器正中隆起相邻。正中隆起缺乏血脑屏障，这个区域的毛细血管内皮是网状的，因此血液中的分子到 ARC 的渗透性要高于下丘脑其他的区域。多种与摄食相关的分子如胃饥饿素、瘦素、胰岛素等从血液进入 ARC 并与神经元上相应受体结合调节摄食行为，所以可以把 ARC 看作摄食信号的整合器。ARC 中主要有 2 类作用相反的神经元来参与能量平衡的调控：一类是促进摄食的 NPY 神经元，另一类是抑制摄食的阿片黑素促皮质激素原（proopiomelanocortin，POMC）神经元。此外，NPY 神经元也表达 *AgRP* 和 γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，*GABA*），POMC

神经元也表达可卡因及苯丙胺调节转录子。ARC 中 NPY 神经纤维末梢密集地分布于 ARC 的 POMC 神经元上。NPY/AgRP 神经元是一类共同表达 *NPY* 和 *AgRP* 的神经元，小鼠在自由摄食的条件下 94%的 NPY 神经元表达 *AgRP* mRNA，在禁食条件下 99%的 NPY 神经元表达 *AgRP* mRNA[8]。有研究表明 NPY/AgRP 共表达神经元的促摄食作用独立于 NPY 对 POMC 神经元的抑制[9]，说明 NPY 可以通过不同的途径来调节摄食功能。腺相关病毒载体在大鼠 ARC 过表达 *NPY*，可诱发过量摄食、体重持续增加最终导致严重的肥胖；以 *NPY* 为靶标的 miRNA 下调 ARC 的 *NPY* 表达，虽没有影响食物的正常摄入或者体重的正常增加，但是对于禁食后再摄食的应答减弱甚至消失[10]。选择性沉默 ARC 的 NPY/AgRP 神经元可以显著降低成年大鼠的摄食以及体重，但是对于新生小鼠食物的摄入则没有显著的变化[11]，其原因可能是 ARC 的神经纤维可以投射到 PVN、DMN、LHA 并对摄食进行调控，但是在发育初期投射到各个核团的神经纤维还没有完全成熟[12]。由此可以看出在 ARC 相关的摄食回路在发育完成以前存在其他的路径补充，或者说对 ARC 的调控还有其他的补偿机制。NPY 通过其神经纤维直接作用于 POMC 神经元突触后 Y1、Y2 受体，导致细胞膜超极化，抑制细胞放电，阻止了厌食信号的传递[13]。

2.2　PVN 对摄食的调控

PVN 是 ARC 的 NPY 能神经纤维投射最重要的靶标之一，早有研究表明，PVN 中 NPY 与摄食行为相关。禁食 3 d 后大鼠 PVN 中 NPY 的含量显著增加，补充食物在进食的过程当中 NPY 含量显著降低[14]。这表明 PVN 中的 NPY 可以唤起动物的摄食行为。将 NPY 注入 PVN 能促进食物的摄入并且降低棕色脂肪解偶联蛋白和磷脂酶 mRNA 的表达[15]，NPY 慢病毒重组载体注射入大鼠 PVN 中使 *NPY* 过表达，观察到摄食与体重增加，易诱发肥胖和葡萄糖代谢紊乱[16]。在特殊条件下，PVN 中 *NPY* 的表达模式会发生变化：与对照组相比，早期离乳大鼠成年后，其 PVN 中 *NPY* 处于高表达状态，进而长期呈现摄食过量，更易产生肥胖[17]。一方面表明 PVN 中 NPY 食欲的调控起到重要作用，另一方面也说明早期的营养信号对于摄食通路的形成十分关键。PVN 中有多种神经元（催产素神经元、促甲状腺素释放激素神经元等）可以刺激 ARC 中 NPY/AgRP 神经元，而兴奋的神经元则通过 NPY/AgRP 神经纤维抑制 PVN 中的厌食神经元形成促摄食回路[18-19]。

NPY 是通过突触前与突触后机制调控 PVN 的神经活动，对于前者，在 PVN 中，NPY 将会抑制小胞体神经元上 GABA 能突触 GABA 的释放，进而降低 NPY 对于摄食的效应。这解释了为什么虽

然具有高表达 *NPY* 的肥胖大鼠对 NPY 促摄食反应不明显[20]；对于后者，NPY 通过膜超极化抑制 PVN 中表达黑皮质激素受体 4 的神经元，进而调节摄食行为[21-22]。

2.3　VMN 对摄食的调控

VMN 是下丘脑早期被发现与摄食有关的区域之一。有大量证据表明 VMN 在摄食行为中起到重要的作用。神经成像研究表明，在摄食过程中，VMN 的活动显著增加而它的神经元激活会抑制摄食行为。VMN 对于具有促摄食作用的 NPY 具有高度的敏感性，它与受体结合，可以降低 VMN 神经元的放电。VMN 中有大量的 NPY 阳性纤维，可以与其神经元树突形成突触连接，释放的 NPY 可以激活突触后膜 Y1 受体而活化该神经元的钾离子通道，使其超极化并降低其兴奋性，而直接抑制 VMN 的神经活动[23]。VMN 中的兴奋性神经元投射到 ARC 中的 POMC 神经元使其激活，从而抑制摄食[24]。

2.4　LHA 对摄食的调控

LHA 在摄食调控中发挥着关键作用，相对于 PVN，电刺激 LHA 会引起厌食行为。因此，临床上应用电刺激 LHA 来进行有效地减肥[25]。下丘脑 LHA 中注射 NPY 会诱发强烈的摄食行为。同样，在 LHA 中注射腺相关病毒（adeno-associated virus，AAV）载体，使其长期过量表达 *NPY*，会导致食量的增大及体重增加[26]。LHA 中有 2 类主要的促摄食神经元，即促食欲素(orexin)神经元和黑色素凝集激素（melanin concentrating hormone，MCH）神经元。orexin 神经元是下丘脑中普遍存在的兴奋性神经元，orexin 神经元与 ARC 中 NPY 神经元有反馈联系。免疫组化结果表明，LHA 有大量的来自 ARC 的 NPY 神经纤维分布，而且投射到 orexin 神经元的纤维要比投射到 MCH 神经元的 NPY 纤维更加密集[27]。在 LHA 中的 orexin 神经元也将神经纤维投射到 ARC 中的 NPY 神经元。兴奋的 orexin 神经元能使 *NPY* 的表达增加，使食物的摄入增加。这暗示着 ARC-LHA 构成调控摄食行为神经环路，但是 NPY 轴突也可能来自于其他核团，比如脑干和外侧漆状体[28]。

2.5　DMN 对摄食的调控

DMN 含有大量的促摄食 NPY 神经元，其神经纤维投射到 PVN、LHA、穹窿周区。电刺激 DMN 会引发大量摄食，而损伤 DMN 则可诱发厌食，表明该核输出的信号主要是促摄食作用。DMN 对于小鼠的摄食回路的正常发育起到了非常重要的作用：出生后，ARC 中 NPY 神经元投射还不成熟，它陆续投射到 DMN、PVN 和 LHA 这些区域。其中，从 ARC 到 DMN 的投射发育最快，在出生后第 6 天就已经完全建立起来了[12]。DMN 中 *NPY* 短期表达，可能增加对能量需求：在出生后快速生

长的时期中，*NPY* 表达量增加，到成年时期 NPY 含量降低，一直维持在较低水平。而怀孕的雌性动物需要大量的食物来满足能量需求，DMN 中含量升高[6]。杨亮等[29]的研究表明，瘦鼠 DMN 两侧通过 AAV 介导过量表达 *NPY* 会导致摄食与体重的增加，相反，沉默 *NPY* 基因会改善大鼠肥胖症状。由此说明 DMN 在 NPY 摄食调控中起到了重要的作用，它的异常调节会引起代谢紊乱而导致肥胖。DMH 中的 *NPY* 基因敲除增加了对胰岛素的敏感性，能提升葡萄糖耐受力，防止高脂饮食诱导的高血糖症与高胰岛素症的发生。这表明该核团 NPY 在葡萄糖稳态的维持中也发挥着一定的作用[30]。在长期限量进食后，DMN 中 *NPY* 基因的表达上升，而短期食物的剥夺则没有影响到该基因的表达[31]。与 ARC 中 NPY 受瘦素的直接调控相比较，DMN 中 NPY 则是由脑胆囊收缩素和其他分子来调节的。用 AAV-RNA 干扰敲除肥胖 OLETF（otsuka long-evans tokushima fatty）大鼠 DMN 中的 *NPY* 基因，会诱发摄食下降，且肥胖与葡萄糖耐受性也均显著改善；并且大鼠 DMN 中 *NPY* 基因的敲除会促进棕色脂肪的生成，棕色脂肪的增多进一步会阻碍食物诱导的肥胖发生[32]，而且 DMN 神经元的刺激与去抑制均会导致肩胛褐色脂肪交感神经的活动增强，进而提升褐色脂肪的水平及体温[33]。

3　摄食相关的 NPY 受体

NPY 受体是 Gi/Go-蛋白偶联受体，简称为 Y 受体。他们也可被 PYY 以及 PP 活化。Y 受体有 Y1~Y8 8 个亚型受体[34]。绝大多数物种体内存在 Y1、Y2、Y4 及 Y5 受体，且 NPY 优先与 Y1、Y2 及 Y5 受体结合，而与 Y4 的亲和力相对较弱；Y3 受体被认为只在药理学数据上存在，而啮齿类、灵长类及其人类的该药理学特性受体还未被发现；Y6 受体在人体中没有功能，在大鼠中没有发现；Y7 和 Y8 受体在哺乳类动物中也未发现[35]。氨基酸序列同源性分析结果表明各亚型受体间的同源性极低，其中 Y1、Y4、Y6 间的同源性相对较高，但也仅有 50%；Y2 受体与这 3 个受体序列的同源性仅为 30%，与 Y4 的也仅有 31%。在上述受体中，Y4 的可变性较 Y1、Y2 及 Y5 的高，其原因可能是它的内源性配体可能是 PP 而不是 NPY 或者 PPY；然而，Y1、Y2 及 Y5 间的同源性也仅有 27%~32%，但它们却结合着相同的配体。虽然，上述 Y1、Y2 及 Y5 受体广泛存在于下丘脑、脑干、血管、肺、肾、肾上腺、胃、结肠、心脏、胰腺及肠中，但是，其中 Y1 受体在下丘脑能量代谢调控中发挥着主导作用[36]。

3.1　Y1 受体与摄食调控

Y1 受体在大脑中广泛分布，包括大脑皮质、丘脑、海马、杏仁核、外侧漆状体、孤束核、下丘脑、孤束核。下丘脑中 *Y1* 受体则主要表达在 ARC、PVN、DMN、VMN。*Y1* 受体常与 *Y5* 受体共表

达在同一个细胞[37-38]。除了在中枢神经系统以外，*Y*1 受体 mRNA 在啮齿动物心脏、肾脏、胰腺、骨骼肌、骨髓和肺中大量表达，在人的结肠、肾脏、肾上腺和心脏中也有表达。

单基因肥胖大鼠模型 Zucker 肥胖大鼠（*fa/fa*）与瘦鼠(*FA/FA*)模型相比，下丘脑中 *Y*1 受体 mRNA 的表达水平上升 25%[39]，这一研究结果与 NPY 在肥胖动物中诱导的摄食反应降低相一致。在食源性肥胖(diet induced obesity，DIO)敏感型大鼠中 *Y*1 受体的表达水平上升，而在 DIO 抗性大鼠中 *Y*1 受体的表达水平则下降，表明 *Y*1 受体基因的表达水平与肥胖易感或者肥胖发生相关[40]。在上述 DIO 模型小鼠中，ARC 中 *Y*1 受体 mRNA 水平的变化，但是，在 VMN 和 DMN 中 *Y*1 受体 mRNA 的表达则均下调，表明雄性肥胖的易感性与 *Y*1 受体在 VMN 与 DMN 中的表达变化有关[41]。此外，有研究报道，禁食或者食物缺乏会导致 *Y*1 受体在 ARC 和 PVN 中的表达下调[42-43]，这表明 *Y*1 受体在 ARC 和 PVN 中的表达变化在能量平衡中发挥着重要作用。

3.2 Y2 受体与摄食调控

免疫组化研究表明，*Y*2 受体主要表达在嗅球、伏隔核、杏仁核、海马体、下丘脑及孤束核等小鼠脑区；在小鼠下丘脑中，*Y*2 受体主要表达于 ARC、PVN 和 LHA。此外，在胃肠道、心血管系统以及脂肪等外周组织中均有 *Y*2 受体的表达[44]。虽然，在大鼠中，禁食对 ARC 中 *Y*2 受体基因的表达不会产生较大的影响，但是，DIO 敏感模型下丘脑 *Y*2 受体的表达会明显上升，而在 DIO 抗性模型中该表达则明显下调[40]。以上结果说明，Y2 受体在长期能量代谢平衡的调控中发挥着重要作用。进一步研究表明，敲除小鼠外周的 *Y*2 受体基因可以防止食物诱导的肥胖，而且内脏脂肪 *Y*2 受体的高表达与肥胖相关[45]。

3.3 Y5 受体与摄食调控

在人和大鼠下丘脑中，*Y*5 受体的 mRNA 在 PVN、ARC、LHA、DMN、VMN 中均有较高的表达。与 Y1 相似，Y5 受体也具有促摄食作用。然而，在 Zucker 肥胖大鼠模型中，下丘脑 *Y*5 受体 mRNA 的表达下调；同样，在 *ob/ob* 肥胖大鼠模型中，下丘脑 ARC、VMN 及 DMN 中 *Y*5 受体 mRNA 的表达也均显著下调。但是，与遗传肥胖模型相比，DIO 敏感性模型下丘脑 *Y*5 受体 mRNA 的表达却被上调[40]；此外，*Y*5 受体 mRNA 的表达水平会因能量摄入的限制而进一步下调。由此表明，Y5 受体在下丘脑促摄食调节中的作用机制是复杂的，会因不同的干预手段或诱因而发生改变。

4 小 结

下丘脑 NPY 系统在机体摄食与能量代谢调控中发挥着重要作用。该系统将能量平衡中枢与边缘信号在 ARC 中与黑皮质素系统进行整合；其后，ARC 中 NPY 系统进一步通过神经纤维将其整合后的信息投射到下丘脑 PVN、VMN、DMN 和 LHA 不同核团的神经元中；最后，释放的 NPY 与不同亚型受体相结合，通过各神经元及外周相关分泌信号间的反馈作用联合调控着机体的摄食与能量代谢。机体所处的能量状态影响着体内激素的水平，*NPY* 表达水平提高会抑制黄体生成素的生成，进而影响着家畜的生殖行为[46-47]，所以对家畜的能量代谢与生殖的深入研究可以为提高家畜的产量奠定基础。另外，代谢性疾病患者在全球范围内与日俱增，严重影响着人类的健康与发展，到目前为止，尽管有关“摄食和能量代谢调控的研究”已取得巨大突破，但因其调控网络的多元化及其复杂性，多种外周与中枢能量平衡信号与 NPY 系统相互作用，“下丘脑 NPY 系统参与摄食和能量代谢调控”的具体机理还需进一步深究。

参考文献:

[1] SAH R,GERACIOTI T D.Neuropeptide Y and posttraumatic stress disorder[J].Molecular Psychiatry,2013,18(6):646–655.

[2] STANLEY B G,LEIBOWITZ S F.Neuropeptide Y injected in the paraventricular hypothalamus:a powerful stimulant of feeding behavior[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,1985,82(11):3940–3943.

[3] MINER J L,DELLA-FERA M A,PATERSON J A,et al.Lateral cerebroventricular injection of neuropeptide Y stimulates feeding in sheep[J].American Journal of Physiology-Regulatory,Integrative and Comparative Physiology,1989,257(2):R383-R387.

[4] SHERMAN E L,NKRUMAH J D,MURDOCH B M,et al.Polymorphisms and haplotypes in the bovine neuropeptide Y,growth hormone receptor,ghrelin,insulin-like growth factor 2,and uncoupling proteins 2 and 3 genes and their associations with measures of growth,performance,feed efficiency,and carcass merit in beef cattle[J].Journal of Animal Science,2008,86(1):1–16.

[5] GEHLERT D R.Introduction to the reviews on neuropeptide Y[J].Neuropeptides,2004,38(4):135–140.

[6] MERCER R E,CHEE M J S,COLMERS W F.The role of NPY in hypothalamic mediated food intake[J].Frontiers in Neuroendocrinology,2011,32(4):398–415.

[7] KOHNO D,YADA T.Arcuate NPY neurons sense and integrate peripheral metabolic signals to control feeding[J].Neuropeptides,2012,46(6):315–319.

[8] HAHN T M,BREININGER J F,BASKIN D G,et al.Coexpression of Agrp and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons[J].Nature Neuroscience,1998,1(4):271–272.

[9] APONTE Y,ATASOY D,STERNSON S M.AGRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training[J].Nature Neuroscience,2011,14(3):351–355.

[10] SOUSA-FERREIRA L,GARRIDO M,NASCIMENTO-FERREIRA I,et al.Moderate long-term modulation of neuropeptide Y in hypothalamic arcuate nucleus induces energy balance alterations in adult rats[J].PLoS One,2011,6(7):e22333.

[11] LUQUET S,PEREZ F A,HNASKO T S,et al.NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates[J].Science,2005,310(5748):683–685.

[12] BOURET S G,DRAPER S J,SIMERLY R B.Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice[J].The Journal of Neuroscience,2004,24(11):2797–2805.

[13] GHAMARI-LANGROUDI M,COLMERS W F,CONE R D.PYY_{3-36} inhibits the action potential firing activity of POMC neurons of arcuate nucleus through postsynaptic Y_2 receptors[J].Cell Metabolism,2005,2(3):191–199.

[14] SAHU A,KALRA P S,KALRA S P.Food deprivation and ingestion induce reciprocal changes in neuropeptide Y concentrations in the paraventricular nucleus[J].Peptides,1988,9(1):83–86.

[15] KOTZ C M,BRIGGS J E,GRACE M K,et al.Divergence of the feeding and thermogenic pathways influenced by NPY in the hypothalamic PVN of the rat[J].American Journal of Physiology-Regulatory,Integrative and Comparative Physiology,1998,275(2):R471-R477.

[16] LONG M,ZHOU J Y,LI D D,et al.Long-term over-expression of neuropeptide Y in hypothalamic paraventricular nucleus contributes to adipose tissue insulin resistance partly via the Y5 Receptor[J].PLoS One,2015,10(5):e0126714.

[17] YOUNES-RAPOZO V,DE MOURA E G,DA SILVA LIMA N,et al.Early weaning is associated with higher neuropeptide Y (NPY) and lower cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART) expressions in the paraventricular nucleus (PVN) in adulthood[J].British Journal of Nutrition,2012,108(12):2286–2295.

[18] ATASOY D,BETLEY J N,SU H H,et al.Deconstruction of a neural circuit for hunger[J].Nature,2012,488(7410):172–177.

[19] KRASHES M J,SHAH B P,MADARA J C,et al.An excitatory paraventricular nucleus to AgRP neuron circuit that drives hunger[J].Nature,2014,507(7491):238–242.

[20] PRONCHUK N,COLMERS W F.NPY presynaptic actions are reduced in the hypothalamic mpPVN of obese (fa/fa),but not lean,Zucker rats *in vitro*[J].British Journal of Pharmacology,2004,141(6):1032–1036.

[21] CONE R D.Anatomy and regulation of the central melanocortin system[J].Nature Neuroscience,2005,8(5):571–578.

[22] GHAMARI-LANGROUDI M,SRISAI D,CONE R D.Multinodal regulation of the arcuate/paraventricular nucleus circuit by leptin[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2011,108(1):355–360.

[23] CHEE M J S,MYERS M G,Jr.,PRICE C J,et al.Neuropeptide Y suppresses anorexigenic output from the ventromedial nucleus of the hypothalamus[J].The Journal of Neuroscience,2010,30(9):3380–3390.

[24] STERNSON S M,SHEPHERD G M G,FRIEDMAN J M.Topographic mapping of VMH→ arcuate nucleus microcircuits and their reorganization by fasting[J].Nature Neuroscience,2005,8(10):1356–1363.

[25] BERTHOUD H R,MÜNZBERG H.The lateral hypothalamus as integrator of metabolic and environmental needs:from electrical self-stimulation to opto-genetics[J].Physiology & Behavior,2011,104(1):29–39.

[26] PARKER J A,BLOOM S R.Hypothalamic neuropeptides and the regulation of appetite[J].Neuropharmacology,2012,63(1):18–30.

[27] BROBERGER C,DE LECEA L,SUTCLIFFE J G,et al.Hypocretin/orexin- and melanin-concentrating hormone-expressing cells form distinct populations in the rodent lateral hypothalamus:relationship to the neuropeptide Y and Agouti gene-related protein systems[J].Journal of Comparative Neurology,1998,402(4):460–474.

[28] HORVATH T L,DIANO S,VAN DEN POL A N.Synaptic interaction between hypocretin (orexin) and neuropeptide Y cells in the rodent and primate hypothalamus:a novel circuit implicated in metabolic and endocrine regulations[J].The Journal of Neuroscience,1999,19(3):1072–1087.

[29] YANG L,SCOTT K A,HYUN J,et al.Role of dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y in modulating food intake and energy balance[J].The Journal of Neuroscience,2009,29(1):179–190.

[30] BI S,KIM Y J,ZHENG F P.Dorsomedial hypothalamic NPY and energy balance control[J].Neuropeptides,2012,46(6):309–314.

[31] BI S.Role of dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y in energy homeostasis[J].Peptides,2007,28(2):352–356.

[32] CHAO P T,YANG L,AJA S,et al.Knockdown of NPY expression in the dorsomedial hypothalamus promotes development of brown adipocytes and prevents diet-induced obesity[J].Cell Metabolism,2011,13(5):573–583.

[33] BI S.Dorsomedial hypothalamic NPY modulation of adiposity and thermogenesis[J].Physiology & Behavior,2013,121:56–60.

[34] LARHAMMAR D,SALANECK E.Molecular evolution of NPY receptor subtypes[J].Neuropeptides,2004,38(4):141–151.

[35] WALTHER C,MÖRL K,BECK-SICKINGER A G.Neuropeptide Y receptors:ligand binding and trafficking suggest novel approaches in drug development[J].Journal of Peptide Science,2011,17(4):233–246.

[36] ZHANG L,BIJKER M S,HERZOG H.The neuropeptide Y system:pathophysiological and therapeutic implications in obesity and cancer[J].Pharmacology & Therapeutics,2011,131(1):91–113.

[37] MAHAUT S,DUMONT Y,FOURNIER A,et al.Neuropeptide Y receptor subtypes in the dorsal vagal complex under acute feeding adaptation in the adult rat[J].Neuropeptides,2010,44(2):77–86.

[38] EVA C,SERRA M,MELE P,et al.Physiology and gene regulation of the brain NPY Y_1 receptor[J].Frontiers in Neuroendocrinology,2006,27(3):308–339.

[39] BECK B,RICHY S,DIMITROV T,et al.Opposite regulation of hypothalamic orexin and neuropeptide Y receptors and peptide expressions in obese Zucker rats[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2001,286(3):518–523.

[40] WANG C,YANG N,WU S,et al.Difference of NPY and its receptor gene expressions between obesity and obesity-resistant rats in response to high-fat diet[J].Hormone and Metabolic Research,2007,39(4):262–267.

[41] ZAMMARETTI F,PANZICA G,EVA C.Sex-dependent regulation of hypothalamic neuropeptide Y-Y_1 receptor gene expression in moderate/high fat,high-energy diet-fed mice[J].The Journal of Physiology,2007,583(2):445–454.

[42] ZAMMARETTI F,PANZICA G,EVA C.Fasting,leptin treatment,and glucose administration differentially regulate Y_1 receptor gene expression in the hypothalamus of transgenic mice[J].Endocrinology,2001,142(9):3774–3782.

[43] CHENG X P,BROBERGER C,TONG Y G,et al.Regulation of expression of neuropeptide Y Y1 and Y2 receptors in the arcuate nucleus of fasted rats[J].Brain Research,1998,792(1):89–96.
[44] JANSSEN P,VERSCHUEREN S,ROTONDO A,et al.Role of Y_2 receptors in the regulation o f gastric tone in rats[J].American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology,2012, 302(7):G732-G739.
[45] CHATREE S,CHURINTARAPHAN M,NWAY N C,et al.Expression of Y2R mRNA expressi on in subcutaneous and visceral adipose tissues compared between normal weight and obese femal e subjects[J].Siriraj Medical Journal,2013,65(6):163–167.
[46] AMSTALDEN M,CARDOSO R C,ALVES B R C,et al.REPRODUCTION SYMPOSIUM:Hy pothalamic neuropeptides and the nutritional programming of puberty in heifers[J].Journal of Anima l Science,2014,92(8):3211–3222.
[47] KEISLER D H,LUCY M C.Perception and interpretation of the effects of undernutrition on reproduction[J].Journal of Animal Science,1996,74(Suppl 3):1–17.

The Orexigenic Role and Mechanism of Neuropeptide Y

WANG Guowen[1] SHAO Baoping[2] DING Yanping[1*]

（1. *School of Life Science, Northwest Normal University, Lanzhou* 730070, *China;* 2. *Institute of Zoology and Developmental Biology, College of Life Sciences, Lanzhou University, Lanzhou* 730000, *China*）

Abstract: Neuropeptide Y (NPY) is a neurotransmitter widely spread in central and peripheral nervous system for sustaining homeostasis. The prominent role for NPY is its regulation of food intake. NPY neurons are mainly localized in arcuate nucleus (ARC) of hypothalamus. The projection of these neurons mainly reach paraventricular nucleus (PVN), ventromedial nucleus (VMN), lateral hypothalamic area (LHA) and dorsomedial nucleus (DMN) of hypothalamus forming synaptic connection and further regulate food intake. NPY receptors are Gi/Go-protein coupled receptors including Y1 to Y8 8 kinds of subtypes. Y1 plays a major role in the regulation of energy metabolism. This article reviews the structure of NPY and its role of regulating food intake in ARC, PVN, VMN, LHA and DMN providing basic material for relative research.

Key words: neuropeptide Y; Y receptor; food intake; nuclei

---

*Corresponding author, associate professor, E-mail: dingyp05@163.com (责任编辑　武海龙)